

## Tema del trimestre:

### Preguntes sense resposta al voltant de la malaltia d'Alzheimer

#### ➤ Antecedents

La malaltia d'Alzheimer (MA), que va ser descrita ara ja fa més de 100 anys com una malaltia rara, és el subtipus de demència més freqüent. Aquesta malaltia afecta aproximadament uns 50 milions de persones a tot el món i les projeccions epidemiològiques assenyalen que, si no hi ha canvis significatius en el tractament i la prevenció, aquest nombre es doblarà en els propers 20 anys.

Malgrat els més de 100 anys que han transcorregut des de la seva caracterització anatomopatològica, els coneixements de la fisiopatologia i dels seus determinants bioquímics continua essent motiu de debat i controvèrsia. El paradigma actual que guia la recerca es fonamenta en la teoria de la cascada amiloide. D'acord amb aquesta teoria, l'alteració de la proteïna precursora de l'amiloide provoca la formació de dipòsits anormals d'amiloide, que s'acumulen en plaques senils i cabdells neurofibril·lars de proteïna tau sobre les neurones, provocant així la seva mort. Tanmateix, s'han proposat nombroses teories alternatives, des d'uns orígens genètics, a l'intoxicació per alumini, al contagi per virus o fruit de la contaminació ambiental.

#### ➤ Elements a debat

Una editorial recent de la revista *Alzheimer's & Dementia*\* fa una crida a repensar i qüestionar les certeses que disposem amb relació a la malaltia i assenyalen els principals reptes a afrontar. Proposa deu preguntes a les quals s'hauria de donar resposta des d'una perspectiva crítica tenint en compte el coneixement actual.

1. **Alzheimer i edat:** Quina és la relació entre els processos biològics associats amb l'edat que justifiquin la patologia de la MA?
2. **Factors de risc:** Pot el model actual explicar els mecanismes neurobiològics mitjançant els quals els factors de risc i de protecció coneguts en modifiquen el risc? Això inclou donar resposta a determinants com les mutacions i la susceptibilitat genètica, a les modificacions epigenètiques, als mecanismes de reserva cognitiva, a les

modificacions estructurals cerebrals i a la dieta i l'estil de vida entre d'altres.

3. **Progressió:** Per què té la malaltia d'Alzheimer un patró de progressió tant específic, iniciant-se en estructures límbiques i avançant al neocòrtex? Pot el model actual explicar l'asimetria entre la progressió neuropatològica i els canvis en la gravetat clínica?
4. **Seqüència dels esdeveniments:** Pot el model actual explicar la seqüència observable d'esdeveniments que contribueixen a la malaltia? Pot el model actual explicar com i quan les manifestacions clíniques es relacionen amb la fisiopatologia proposada?
5. **Vulnerabilitat selectiva:** Quina explicació hi ha a l'especificitat anatòmica de les lesions inicials associades a la MA?
6. **Interaccions patogèniques:** Com s'expliquen les interaccions entre els factors considerats essencials de la malaltia?
7. **Patologia mixta:** Pot el model actual explicar el per què de la presència de patologia mixta i de alteracions comòrbides? Per exemple la presència de la proteïna TDP-43 associada a la demència frontotemporal o bé l'elevada freqüència de cossos de Lewy o de alteracions de característiques cerebrovasculars?
8. **Multiplicitat fenotípica:** Pot el model actual explicar les causes de l'heterogeneïtat clínica, sobretot les manifestacions no amnèsiques de la malaltia?
9. **Biomarcadors:** Pot el model actual explicar els trencaclosques existents amb relació als biomarcadors? Pot el model actual aportar nous biomarcadors candidats a caracteritzar el risc i el pronòstic de la malaltia?
10. **Potencial de translació:** Pot el model actual guiar el desenvolupament de noves dianes terapèutiques o noves tècniques i procediments diagnòstics?



#### ➤ I ara què?

Els futur model de la MA haurà d'explicar tant els dèficits funcionals de connectivitat associada a la neurodegeneració com dels mecanismes activadors de la cascada d'esdeveniments i la seva traducció clínica. Probablement, un model unificat que incorpori elements d'altres teories com la del calci, la de la disfunció metabòlica i la de neuroinflamació sigui el primer pas cap a un model de la MA més complet.

## ➤ Per més informació relacionada

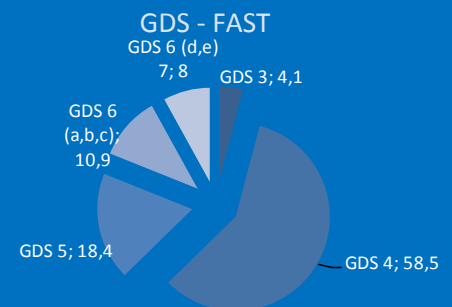
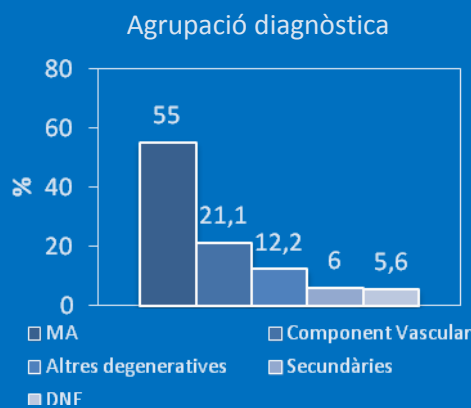
Schelke MW, Attia P, Palenchar DJ, et al. Mechanisms of risk reduction in the clinical practice of Alzheimer's disease prevention. *Front Aging Neurosci* 2018;10:96. Estudi de revisió sobre sis mecanismes (disregulació del metabolisme de la glucosa, inflamació, estrès oxidatiu, distròfia neuronal, càrrega amiloide i toxicitat per calci) relacionats amb la patogènesi de la malaltia d'Alzheimer (MA) i que s'han postulat com a diana per a intervenció de reducció de danys. Aquestes intervencions s'identifiquen en 3 principis: mecanisme no relacionats amb l'amiloide, intervenció precoç i individualització de les intervencions segons característiques de les persones.

Wimo A. The end of the beginning of the Alzheimer's disease nightmare: a devil's advocate's view. *J Alzheimers Dis* 2018;64(s1):S41-S46. Article sobre els tractaments modificadors de la malaltia existents per a la MA. Descriu les dificultats a nivell d'infraestructura per la realització del diagnòstic precoç, el risc dels falsos positius, les dificultats en el monitoratge dels tractaments, la potencialitat dels costos – beneficis reals, etc. Exposa també, que no hi ha consens en l'efecte sobre la MA de la prevenció dels factors de risc cardiovascular i els canvis en l'estil de vida. Finalment, posa de manifest les diferències actuals que existeixen sobre el paradigma de la MA i com la teoria amiloide i Tau està en discussió, sobretot en les persones molt majors (*oldest old*).

Stites SD, Milne R, Karlawish J. Advances in Alzheimer's imaging are changing the experience of Alzheimer's disease. *Alzh Dem* 2018;10:285-300. Estudi de revisió ètica sobre els nous paradigmes que representen els avenços tecnològics en la definició de la MA. Posa l'èmfasi en la definició de la persona amb pre-demència i a partir dels biomarcadors. També les dificultats de l'estigma i construcció social que es poden desenvolupar a l'entorn d'aquestes persones.

## ➤ I trimestre 2018 de ReDeGi.

- **8.347** casos registrats
- Edat: **80,0** anys
- MMSE: **17,9** punts
- Atenció primària: **78,6%**
- Temps fins al diagnòstic: **2,59** anys
- Antecedents familiars **27,6%**
- Antecedents depressió: **21%**



Global Deterioration Scale- Functional Assessment Staging

### Col·laboradors del ReDeGi:

